

Keywords: ITO1 current, HMGB1, SAP97, Kv ion channels, cardiomyopathy

Backgrounds: Extracellular high-mobility group box-1 (HMGB1) is a potent innate signal for the initiation of host defence or tissue repair but its role in the injury of the heart remains unclear. The synapse-associated protein 97 (SAP97) anchors ion channels regulating the subcellular localization of channels. Aim and methods: We compared the expression and distribution of Kv4 channels and their modulators like HMGB1 and SAP97 in the presence of 3-anhydrophobolin A (3-AOA) in cardiomyocytes, malignant cells and dilated cardiomyopathic (DCM) heart. 3-AOA is a member of the ophiobolin complex of secondary fungal metabolites, and it possesses antitumor, antibacterial, antifungal activities. **Results:** mRNAs of Kv4 subunits were slightly down-regulated but KChIP2 decreased significantly in the dilated cardiomyopathic (DCM) hearts. Immunostaining revealed that the SAP97 and both Kv4.3 and Kv4.2 channel subunits colocalize at the sarcolemma of undiseased cardiomyocytes and the distribution of these complexes has changed in the DCM. HMGB1 has a strong effect as well as the 3-AOA in cardiomyocytes and malignant cells.

Conclusion: These data provide valuable information concerning dilated cardiomyopathy remodels the expression of Kv4 genes and proteins. HMGB1 plays a major role in the events of the injury of myocytes and malignant cells resulting in the activation of proinflammatory pathways and enhanced myocardial damage.

This work was supported by grants OTKA NI-6190, DFG, EU FP6 LSHM-CT-2005-018833, EUGeneHeart and TAMOP-4.2.2.-08/1-2008-013.

AZ ACE2-ENZIM AKTIVITÁSÁNAK VÁLTOZÁSA SZISZTOLÉS SZÍVELÉGTELENSÉGBEN

Úri Katalin¹, Fagyas Miklós¹, Kertész Attila², Csanádi Zoltán², Clemens Marcell², Sándorfi Gábor², Papp Zoltán¹, Tóth Attila¹, Lizanecz Erzsébet²

¹DEOEC, Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

²Kardiológiai Intézet, Debrecen

Kulcsszavak: angiotenzin konvertáló enzim-2, renin-angiotenzin-rendszer, szisztolés szívelégtelenség

A renin-angiotenzin-rendszer (RAAS) egyik közelemléltban megismert tagja az ACE2-enzim. A szisztolés szívelégtelenség lefolyása során a balkamra-funkció romlásával párhuzamosan emelkedő ACE2-szinteket figyeltek meg. Nem tisztázott azonban, hogy az ACE2-szint-emelkedés egy kompenzatórikus mechanizmus része-e vagy etiológiai-patofiziológiai szerepe van. Prospektív vizsgálatunk célja a RAAS aktiválódásának vizsgálata az ACE és ACE2-szinteken keresztül szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A vizsgálatba 44 középsúlyos-súlyos szívelégtelenségben szenvedő beteget vontunk be. A kamrafunkciót az echokardiográfiával mért ejekciós frakcióval jellemeztük. A szérums ACE aktivitását spektrofotometriás mérésével, az ACE2-aktivitást plate reader segítségével, fluoreszcencia-intenzitási mérésével határoztuk meg. Szívelégtelenségben a szérums ACE2-aktivitása normál kamrafunkciójú kontrollcsoporttal összehasonlítva jelentősen emelkedett volt ($33,64 \pm 3,237$ U vs. $21,46 \pm 1,841$ U; $p=0,0018$). Az EF romlásával párhuzamosan az ACE2 aktivitás közel lineárisan emelkedik ($r^2=0,2991$; $p=0,0001$). Az ACE2 emelkedése a biomarkerként használt proBNP emelkedésével is lineáris összefüggést mutat ($r^2=0,2287$; $p=0,0032$). Jó kamrafunkciójú egyénekben a szérums ACE2 aktivitása férfiakban szignifikánsan magasabb mint nőkben ($27,49 \pm 3,132$ U vs. $15,72 \pm 0,9970$ U; $p=0,0008$), a szívelégtelen betegeknél tendenciós, de nem szignifikáns volt a különbség a két nem között ($r^2=0,032$; $p=0,2383$). Nem adódott lényeges különbség a diabéteszes és nem-diabéteszes betegek ACE2-aktivitásában ($37,28 \pm 12,8$ U vs. $36,26 \pm 3,947$ U; $p=0,9188$). Az ACE 2 enzim aktivitása független az ACE-gátló terápiával elért ACE aktivitás-csökkenés mértékétől, mind megtartott ($r^2=0,0084$; $p=0,5988$), mind csökkent szisztolés balkamra-funkció esetén ($r^2=0,0279$; $p=0,2903$). Kezdeti eredményeink alapján feltételezzük, hogy az ACE2 emelkedett aktivitása az enzimnek a szívelégtelenség kialakulásában illetve progressziójában betöltött szerepére utal.

CHANGES IN ACE2 ENZYME ACTIVITY IN SYSTOLIC HEART FAILURE

Katalin Úri¹, Miklós Fagyas¹, Attila Kertész², Zoltán Csanádi², Marcell Clemens², Gábor Sándorfi², Zoltán Papp¹, Attila Tóth¹, Erzsébet Lizanecz²

¹Institute of Cardiology, Division of Clinical Physiology,

²Institute of Cardiology, Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen

Keywords: angiotensin converting enzyme 2, renin-angiotensin-aldosterone system, systolic heart failure

The angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is a recently identified member of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). During systolic heart failure (SHF), rising levels of serum ACE2 were observed simultaneously to worsening of left ventricular function. However, it is still not clear whether elevation of ACE2 activity is part of a compensational mechanism or it has an etiological-pathophysiological role. In this prospective study, it has been proposed to analyze the activation of RAAS through the ACE and ACE2 levels in patients with SHF. 44 patients suffering from moderate or serious heart failure were involved. Left ventricular function was characterized by ejection fraction (EF) measured by echocardiography. The serum ACE activity was measured spectrophotometrically while ACE2 activity of the serum was determined by fluorescence intensity measurements using microplate reader. A remarkable elevation of ACE2 activity was present in SHF patients compared to subjects with preserved left ventricular EF (33.64 ± 3.24 U vs. 21.46 ± 1.841 U; $p=0.002$). Parallel to worsening of EF nearly linear rising of ACE2 activity was observed ($r^2=0.299$; $p=0.0001$). The same nearly linear correlation was measured between ACE2 levels and proBNP – a biomarker of SHF – levels ($r^2=0.229$; $p=0.003$). Among individuals with good ventricular function the ACE2 activity was significantly higher in men than in women (27.49 ± 3.13 U vs. 15.72 ± 0.99 U; $p=0.0008$), among heart failure patients definite, but not significant difference could be seen between genders ($r^2=0.033$; $p=0.238$). No significant difference was found between ACE2 activity of diabetic and non-diabetic patients (37.28 ± 12.08 U vs. 36.26 ± 3.95 U; $p=0.918$). Activity of the ACE2 is independent from degree of the decrease in the ACE activity achieved by ACE-inhibition therapy both in case of preserved ($r^2=0.008$; $p=0.59$) and damaged left ventricular systolic function ($r^2=0.028$; $p=0.29$). Our results suggest that increased activity of ACE2 may play initial role in the development and progression of HF.

A MIKRO-RNS-25 MEDIÁLJA A HYPERCHOLESTERINAEMIA ÁLTAL KIVÁLTOTT MIOKARDIÁLIS OXIDATÍV/NITROZATÍV STRESSZT: A NADPH OXIDÁZ-4 SZEREPE

Varga Zoltán¹, Kupai Krisztina¹, Szűcs Gergő¹, Pálóczi János¹, Zvara Ágnes², Csonka Csaba³, Puskás G. László², Ferdinandy Péter⁴, Csont Tamás¹

¹SZTE ÁOK, Biokémiai Intézet Kardiiovaszkuláris Kutatócsoport, Szeged

²Magyar Tudományos Akadémia, Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Funkcionális Genomikai Laboratórium, Szeged

³Pharmahungary Csoport

⁴Semmelweis Egyetem ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

Kulcsszavak: mikroRNS, oxidatív stressz, koleszterin

A mikroRNS-ek szerepe a koleszterin által létrehozott kardiiovaszkuláris elváltozásokban nem tisztázott, ezért célul tűztük ki, a mikroRNS-expresszió vizsgálatát, hypercholesterinaemiás patkányok szívében. Hím Wistar-patkányokat 12 hétig 2% koleszterinnel és 0,25% kólsavval kiegészített diétán tartottunk. A diéta hatására mind a szérums ($2,65 \pm 0,18$ vs. $1,64 \pm 0,08$ mmol/l) mind pedig a szövets koleszterinszint ($0,84 \pm 0,03$ vs. $0,77 \pm 0,01$ ug/mg) szignifikánsan megemelkedett. A szívetek „dolgozó” módban perfundálva a bal kamrai végdiasztolés nyomás emelkedését tapasztaltuk ($18,1 \pm 2,6$ vs. $10,5 \pm 2,1$ Hgmm), amely diasztolés diszfunkcióra utal. Számos mikroRNS változását detektáltuk a szívizomban mikroRNS-chip vizsgálattal, amelyek közül mikroRNS-25 mutatta a legkifejezettebb down-regulációt (–2,5-szeres csökkenés) amit a QRT-PCR-vizsgálattal is megerősített (–2,4-szeres csökkenés). A NADPH oxidáz-4 enzim – amely szekvencia homológia alapján a mikroRNS-25 célfehérjéje – szignifikánsan up-regulálódott a koleszterinnel etetett állatok szívében. Mindemellett a koleszterindiéta hatására kifejezett miokardiális oxidatív (dihidro-ethidium hisztokémia) és nitrozatív stressz volt detektálható (nitro-tirozin ELISA: $2,29 \pm 0,3$ vs. $1,33 \pm 0,15$ ng/mg). Sejt-kultúra kísérletben a mikroRNS-25-szint mesterséges down-regulálása (knock-down) szignifikánsan megnövelte az oxidatív stressz mértékét, amely hatást a nem-szelektív